

De Bernardi M. L.³, Rodella G.^{1,2}, Dianin A.^{2,4}, Monge I.², Carcereri S.⁴, Messina M.¹, Zago G.¹, Pellegrini F.⁵, Molinaro G.⁵, Lupi F.⁵, Pasini A.⁴, Campostrini N.⁴, Ion Popa F.⁴, Teofoli F.⁴, Vincenzi M.⁴, Camilot M.⁴, Piacentini G.^{1,4}, Bordugo A.^{2,4}

¹Dip Materno Infantile UniVr, Italy; ²UOS di MME, AOVR, Italy; ³Dip Med Mol e Biotec AOU Federico II di Napoli, Italy; ⁴ UOC Pediatria , AOVR, Italy; ⁵TIN AS Alto Adige, Bolzano, Italy

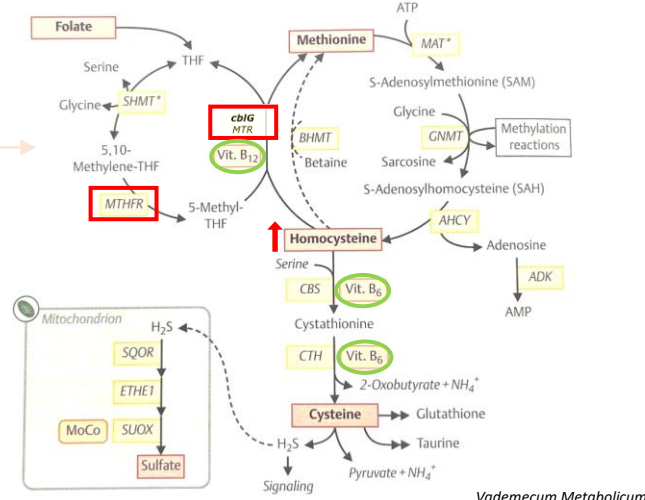
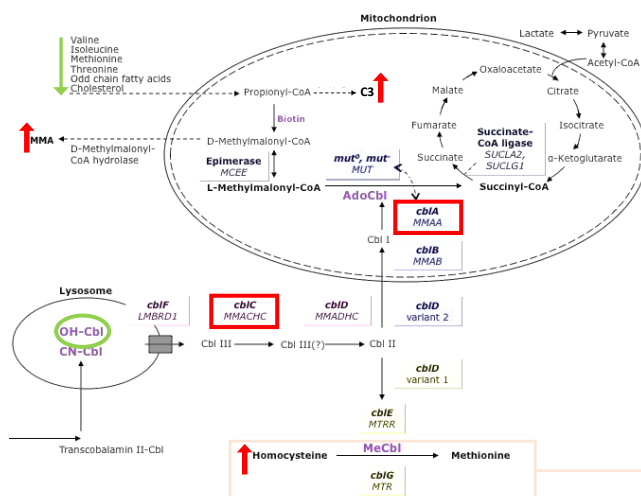
Da gennaio 2014 la Regione Veneto esegue lo Screening Neonatale Esteso (SNE).

Il riferimento per le province di Verona, Vicenza, Rovigo e dal 2017 Bolzano sono il Laboratorio Universitario di Ricerca Medica di Verona (LURM) e l'UOS di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Da gennaio 2014 a giugno 2021 sono stati screenati un totale di 190'612 neonati, di cui 166 sono risultati positivi.

Tra i neonati positivi allo SNE, sono stati identificati 6 pazienti affetti da deficit congeniti del metabolismo della Cobalamina e della Rimetilazione: 1 deficit di MTHFR, 1 deficit di Cbl C, 1 deficit di Cbl G e 3 fratelli con deficit di Cbl A.

Pz	SNE	1 st tier	2 nd tier	conferme
P1	MTHFR	Met/Phe 0.23	HCY 37 uM	omocisteina 117 umol/l
P2	CblG	Met 4.75 uM	HCY 38.7 uM	omocisteina 212 umol/l
P3	CblC	C3 9.50 uM	HCY 57, MMA 93 uM	omocisteina: 90 umol/l
P4	CblA	C3 11,63 uM	MMA >200 uM	C0 0.8 uM C3 8.8 uM; MMA urinario 5500 mmol/mol creat
P5	CblA	C3 15,6 uM	MMA 81.6 uM	C0 49.4 uM e C3 5.82 uM, MMA su spot 81 uM
P6	CblA	C3 15,2 uM	MMA 102.6 uM	non eseguibili per emergenza CoVid e Citrobacter, vista AE e SNE iniziata terapia



P1 (età 7 anni) Deficit di MTHFR

Genotipo: mutazioni c.1160G>A (p.G387D) e c.1073G>C (p.R358P) in trans, polimorfismo c.665C>T (p.A222V) nel gene *MFHR*. La variante c.1073G>C (p.R358P) non risulta descritta in letteratura e secondo ACMG era stata classificata come Verosimilmente Patogenetica (criteri PM1, PM2, MP3, PP4). Attività enzimatica su fibroblasti del 15% → riclassificazione della variante c.1073G>C (p.R358P) come Patogenetica (+ criterio PS3)
Terapia: Betaina 200 mg/kg/die, calcio levofolinato 0.6 mg/kg/die, piridossina 6 mg/kg/die, Idrossicobalaina 1 mg/sett.
Dieta: libera
Neurosviluppo e EEG nella norma.

P2 (età 10 mesi) Deficit di Cbl G

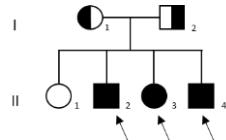
Genotipo: mutazioni c.461_462del (p.Ser154Cysfs*11) e c.3518C>T (p.Pro1173Leu) in trans nel gene *MTR*.
 Terapia: Betaina 1200 mg/die (300 mg/8h), acido folico 5 mg/die, Idrossicobalamina (prima i.m. poi per os) 1g/settimana.
 Dieta: libera

P3 (età 3 anni 8/12) Deficit di Cbl C

Richiamo SNE → ricovero con monitoraggio EGA ed ammoniemia (norma) e vitamina B12 1 mg i.m. → per persistenza omocisteina elevata: betaina 200 mg/kg.
Genotipo: mutazione p.Leu116Pro in omozigosi del gene *MMACHC* associata a fenotipo *late-onset*.
Terapia: Idrossicobalamina 5 mg/ die s.c. con I-Port, Betaina 1800/die.
Dieta: libera
Neurosviluppo, visite oculistica e cardiologica nella norma.

P4 (II2. età 5 anni) Decifit Cobalamina A

In seconda giornata: calo ponderale >10%, rigurgiti frequenti e disidratazione → ricovero: acidosi metabolica (pH 7.24, HCO3 6.9 mmol/L, BE -17 mmol/L, lattati 2 mmol/L, AG 33 mmol/L) e iperammonemia (271 umol/L) → Richiamo SNE → Terapia: sodio benzoato, acido carginumico, bioaginin, carnitina (200 mg/kg/die) e vitamina B12 i.m. (1 mg/die) → C0 e C3 plasmatiche 543 uM e 5.53 uM. MMA urinario 17.8 mmol creat.



La sorella P5 (II3) e il fratello P6 (II4) vista la AF alla nascita: ricovero per monitoraggio EGV e ammoniemia (nella norma) → richiamo SNE → vitamina B12 i.m. (1 mg/die)

Attività enzimatica su fibroblasti di II2: deficit di CbIA.
Tutti e hanno eseguito conferma molecolare: c.445_448del p.(Ser149Glyfs*11) e c.733+1G>A in eterozigosi composta nel gene *MMAA*
Tutti e tre sono inoltre affetti da celiachia.

Terapia: Idrossicobalamina s.c. tramite I-Port 5 mg/die.
 II2 anche Carnitina 300 mg/die progressivamente sospesa a 5 anni.
 Dieta: ipoproteica, e P4 priva di glutine.
 Neurosviluppo, visite oculistica e cardiologica nella norma
 Durante gli episodi intercorrenti acuti (II2 faringotonsillite a 8 mesi e bronchiolite a 9 mesi, II3 bronchiolite a 1 mese) supportando con nutrizione parenterale ed idratazione e.v.: non scompenso metabolico acuto.

CONCLUSIONI

1. Tutti i 6 pazienti presentano crescita staturale-ponderale e sviluppo psicomotorio adeguati, non presentano né problematiche oftalmologiche né cardiache. L'andamento clinico supporta l'importanza dello SNE per impostare precocemente un efficace intervento terapeutico dei deficit congeniti di Cobalamina e di Rimetilazione, altrimenti drasticamente correlati soprattutto a danno neurologico.

2. La terapia con Idrossicobalamina sottocute con I-Port nei pazienti con deficit di Cbl A e Cbl C è efficace clinicamente e biochimicamente e gode di ottima compliance da parte di genitori e bambini.

3. I tre pazienti affetti da deficit di Cbl A confermano la eterogeneità sia clinica (Pz4 con esordio sintomatologico in seconda giornata) che biochimica (MMA su spot a 48 ore di vita: P4 >200 uM, P5 81.6 uM, P6 102.6 uM) di questa patologia, anche in presenza delle medesime mutazioni nel gene *MMA* e dell'appartenenza allo stesso nucleo familiare. Questo dato è di grande importanza sia per l'attenzione da mantenere nel management di ogni paziente, sia per la gestione di una eventuale consulenza genetica pre-concezionale, prenatale o post-concezionale, durante la quale spiegare la variabilità della correlazione genotipo-fenotipo.